

First Hit      Previous Doc      Next Doc      Go to Doc#

End of Result Set

☐ **Generate Collection** **Print**

L1: Entry 1 of 1

File: DWPI

May 16, 1995

DERWENT-ACC-NO: 1995-212938

DERWENT-WEEK: 199528

COPYRIGHT 2004 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Novel naphthyridine deriv(s). - useful for treatment of nephritis, psoriasis, systemic lupus erythematosus etc.

PATENT-ASSIGNEE:

ASSIGNEE

CODE

OTSUKA SEIYAKU KOGYO KK

SAKA

PRIORITY-DATA: 1993JP-0272507 (October 29, 1993)

**Search Selected**

**Search ALL**

**Clear**

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
<input type="checkbox"/> JP 07126268 A	May 16, 1995		037	C07D471/04

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
JP 07126268A	October 29, 1993	1993JP-0272507	

INT-CL (IPC): A61 K 31/435; A61 K 31/44; A61 K 31/535; C07 D 471/04

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 07126268A

BASIC-ABSTRACT:

1,8-Naphthyridine derivs. of formula (I) are new. R1 = hydroxy, lower alkylamino, di-lower alkylamino, morpholino, piperidino or 3-thiazolidinyl; R2 = C(H)R5R6 or C (R7)=NH; R3 = lower alkyl or phenyl opt. substd. by 1 or 2 lower alkoxy or halogen; R4 = H or lower alkyl; R5 = H or hydroxy; R6 = H, lower alkyl, pyridyl, thienyl or phenyl opt. substd. by 1 or 2 lower alkoxy or halogen; R7 = lower alkyl, phenyl or phenyl lower alkyl.

USE - (I) have excellent antiinflammatory activity, immuno-regulatory activity, analgesic activity and antipyretic activity and are useful as immuno-regulators, antiphlogistics, analgesics and antipyretics in the treatment and prevention of chronic arthrorheumatism, nephritis, psoriasis, systemic lupus erythematosus or lumbago.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: NOVEL NAPHTHYRIDINE DERIVATIVE USEFUL TREAT NEPHRITIS PSORIASIS

THIS PAGE BLANK (CONT)

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

DERWENT-CLASS: B02

CPI-CODES: B06-D06; B14-C01; B14-C03; B14-C04; B14-G01; B14-G02; B14-K01; B14-N12;  
B14-N17C;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 \*01\*

Fragmentation Code

D012	D025	D621	F011	F012	F013	F014	F019	F211	F431
F433	F653	F710	G010	G011	G012	G013	G014	G015	G016
G019	G100	H102	H103	H161	H201	H401	H481	H541	H542
H543	H600	H602	H608	H609	H641	H642	H643	J5	J561
J562	L355	M113	M123	M126	M131	M132	M135	M210	M211
M212	M213	M214	M215	M216	M220	M221	M222	M223	M224
M225	M226	M231	M232	M233	M240	M263	M272	M273	M280
M281	M282	M283	M311	M312	M313	M314	M315	M316	M320
M321	M331	M332	M333	M340	M342	M343	M372	M373	M391
M412	M511	M520	M521	M522	M530	M531	M532	M540	M710
M903	M904	P411	P420	P422	P423	P433	P434	P723	P943

Ring Index

01683

Markush Compounds

199528-29101-N

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1995-098358

[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#)

THIS PAGE BLANK (CONT)

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-126268

(43) 公開日 平成7年(1995)5月16日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 1 4 A			
A 6 1 K 31/435	A B E	9454-4C		
31/44	A A H	9454-4C		
31/535	A A G	9454-4C		
	A B B	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願平5-272507

(22) 出願日 平成5年(1993)10月29日

(71) 出願人 000149435

株式会社大塚製薬工場

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

(72) 発明者 渡谷 直広

徳島県板野郡松茂町満穂字満穂開拓96-1

(72) 発明者 井上 誠

徳島県鳴門市大津町木津野字野神の越122  
の3

(72) 発明者 河村 健一

徳島県板野郡松茂町満穂字満穂開拓96-1

(74) 代理人 弁理士 浅村 皓 (外3名)

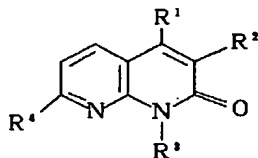
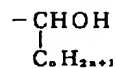
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 8-ナフチリジン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 医薬品として有用な化合物を提供する。

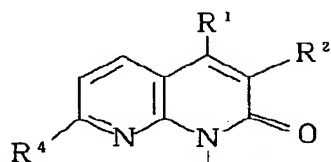
【構成】 一般式

〔式中 R<sup>1</sup> は OH 又はアルキルアミノ基などを、R<sup>2</sup> は下記式などを、R<sup>3</sup> は低級アルキル基など、R<sup>4</sup> は水素又は低級アルキル基、を示す〕で表わされる 1, 8-ナフチリジン誘導体。

【特許請求の範囲】

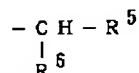
【請求項1】 一般式

【化1】



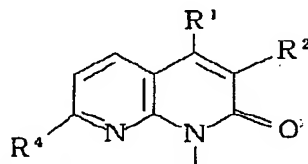
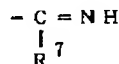
〔式中、R¹ はヒドロキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、ピペリジノ基又は3-チアゾリジニル基を、R² は基

【化2】



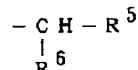
〔式中、R⁵ は水素原子又はヒドロキシ基を、R⁶ は水素原子、低級アルキル基、ビリジル基、チエニル基又は置換基として低級アルコキシ基もしくはハロゲン原子の1～2個を有することのあるフェニル基を示す〕又は基

【化3】



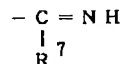
〔式中、R¹ はヒドロキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、ピペリジノ基又は3-チアゾリジニル基を、R² は基

【化5】



〔式中、R⁵ は水素原子又はヒドロキシ基を、R⁶ は水素原子、低級アルキル基、ビリジル基、チエニル基又は置換基として低級アルコキシ基もしくはハロゲン原子の1～2個を有することのあるフェニル基を示す〕又は基

【化6】



〔式中、R⁷ は低級アルキル基、フェニル基又はフェニル低級アルキル基を示す〕を、R³ は低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基もしくはハロゲン原子

〔式中、R⁷ は低級アルキル基、フェニル基又はフェニル低級アルキル基を示す〕を、R³ は低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基もしくはハロゲン原子の1～2個を有することのあるフェニル基を、R⁴ は水素原子又は低級アルキル基を示す。〕で表される1, 8-ナフチリジン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な1, 8-ナフチリジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明の1, 8-ナフチリジン誘導体は文献未載の新規化合物である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は医薬品として有用な化合物の提供を目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明によれば下記一般式(1)で表される1, 8-ナフチリジン誘導体が提供される。

【化4】

(1)

の1～2個を有することのあるフェニル基を、R⁴ は水素原子又は低級アルキル基を示す。〕

【0005】上記一般式(1)において示される各基としては、具体的にはそれぞれ以下の各基を例示できる。即ち、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ基等を例示できる。ジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、エチルメチルアミノ基等を例示できる。低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピ

ル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等を例示できる。ハロゲン原子には、弗素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が含まれる。チエニル基には、2-チエニル、3-チエニル基が含まれる。ピリジル基には、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル基が含まれる。置換基として低級アルコキシ基もしくはハロゲン原子の1~2個を有することのあるフェニル基としては、フェニル基の他に例えば4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-プロモフェニル、4-ヨードフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-イソプロポキシフェニル、4-

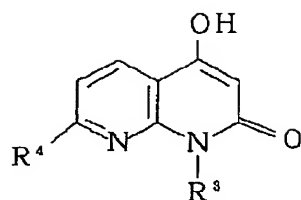
ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル基等を例示できる。

【0006】上記一般式(1)で表される本発明の1, 8-ナフチリジン誘導体は、優れた抗炎症作用、免疫調節作用、鎮痛作用、解熱作用等を有しており、免疫調節剤、消炎・鎮痛・解熱剤として、慢性関節リウマチ、腎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、腰痛症等の治療及び予防に有用である。

【0007】以下、本発明の上記一般式(1)で表される1, 8-ナフチリジン誘導体は、各種の方法により製造できる。その具体例を下記反応工程式に示す。

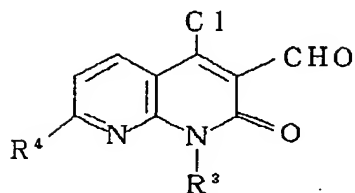
〔反応工程式-1〕

【化7】



(2)

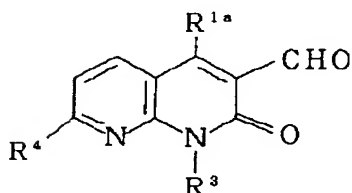
ビルスマイヤー反応



(3)

$R^{1a}-H$

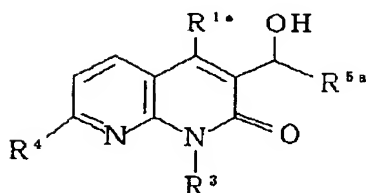
(4)



(5)

$R^{5a}-MgBr$

(6)



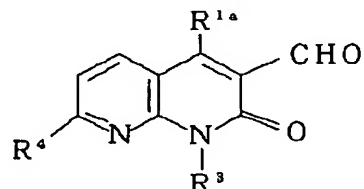
(1a)

〔式中、 $R^{1a}$ はアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、ピペリジノ基又は3-チアゾリジニル基を、 $R^{5a}$ は低級アルキル基、ピリジル基、チエニル基又は置換基として低級アルコキシ基もしくはハロゲン原子の1~2個を有することのあるフェニル基をそれぞれ示し、 $R^3$ 及び $R^4$ は前記に同じ。〕上記反応工程式-1に示す、化合物(2)のビルスマイヤー反応は、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ベンゼン等の不活性溶媒中、N,N-二置換ホルムアミドと酸化ハロゲン化物とを用いて処理することにより実施される。N,N-二置換ホルムアミドとしては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジエチルホルムアミド

等を、酸化ハロゲン化物としては例えばオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等を例示でき、通常これらはそれぞれ化合物(2)に対して1~10倍モル量、好ましくは3~4倍モル量程度用いるのがよい。反応条件としては、-20~150℃程度の温度で、通常4~30時間、好ましくは8~20時間の反応時間が採用される。次に、得られる化合物(3)とアミン類(4)との反応は、溶媒としてメタノール、エタノール、ジクロロメタン、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)等の不活性溶媒を単独で又は混合して用いて行われる。アミン類(4)の使用量は、通常化合物(3)に対して1.5~2倍モル量とするのが一般的で、反応は0℃~室温付近の温度にて約30分~3時間を要して行われ

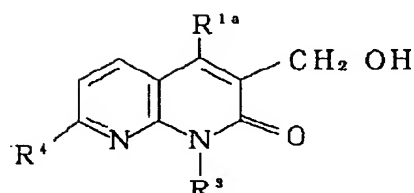


る。続いて、化合物(5)をグリニャール試薬(6)と反応させることにより、化合物(1a)を得ることができる。反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)等の不活性溶媒中、1～1.5当量のグリニャール試薬(6)を用い、0℃～溶媒の沸点付近の温度にて約30分～3時間で実施される。尚、上記反応工程



(5)

還元



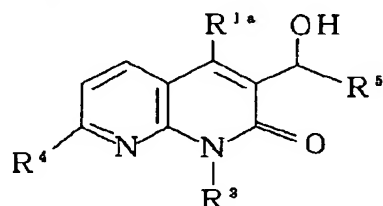
(1b)

〔式中、 $R^{1a}$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は前記に同じ。〕 反応工程式-2に示す様に、化合物(5)を還元することにより、化合物(1b)を得ることができる。該還元反応は、還元剤として水素化硼素ナトリウム、水素化硼素カリウム、水素化硼素リチウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化トリエチル硼素ナトリウム等の水素化硼素化合物を1当量乃至過剰量用い、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中又は該アルコール系溶媒とジクロロメタン、ジエチルエーテル等との混合溶媒中、0℃～室温付近の温度にて約30分～3時間を要して行われる。

〔式中、 $R^{1a}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は前記に同じ。〕 上記反応工程式-3における化合物(1c)の還元反応

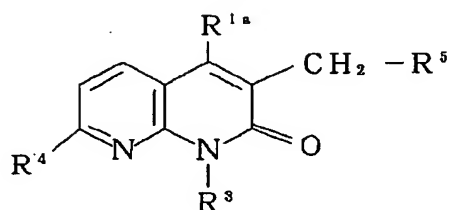
【0009】〔反応工程式-3〕

【化9】



(1c)

還元



(1d)

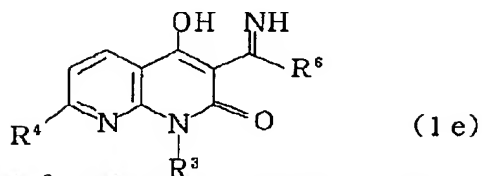
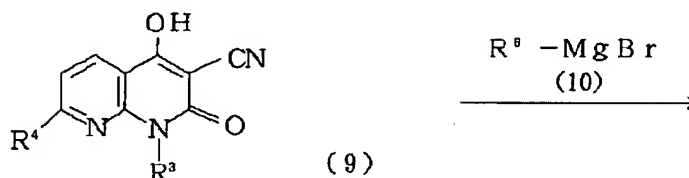
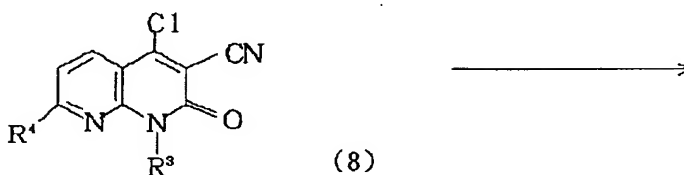
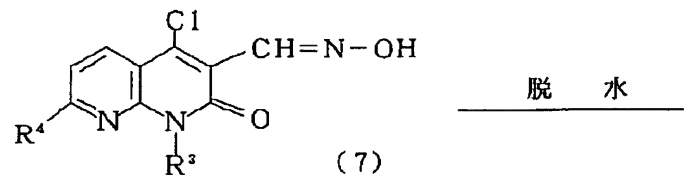
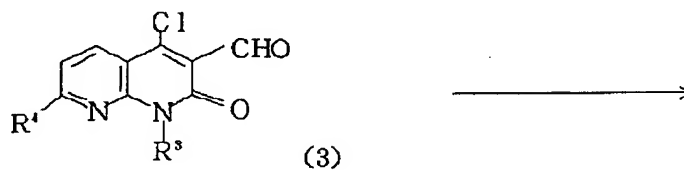
は、トリアルキルオロ酢酸、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸系溶媒中還元剤としてトリアルキルシランを用いて

行われる。該トリアルキルシランとしては、例えばトリメチルシラン、トリエチルシラン、トリプロピルシラン、トリエチルシラン等を例示でき、これらは通常2当量以上用いられる。反応条件は、0℃～室温程度

の反応温度、約15分～2時間程度の反応時間が採用される。

【0010】〔反応工程式-4〕

【化10】



〔式中、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^6$  は前記に同じ。〕上記反応工程式-4において、化合物(3)の化合物(7)への変換反応は、水、メタノール、エタノール、プロパノール等の溶媒中、化合物(3)を約1～10倍当量のヒドロキシルアミン塩と処理することにより行われる。反応温度は0～100℃、好ましくは20～50℃とし、反応時間は0.5～5時間、好ましくは0.5～1時間とするのが適当である。次に、化合物(7)の脱水反応は、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、ベン

ゼン、トルエン等の不活性溶媒中、脱水剤としてオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等を化合物(7)に対して1～10倍モル量用い、0～100℃程度、好ましくは0～50℃程度で、約1～8時間、好ましくは1～3時間処理することにより実施される。得られる化合物(8)は、水、メタノール、エタノール、水-メタノール、水-エタノール等の溶媒中、アルカリ水溶液を添加して溶媒の沸点付近の温度で処理することにより化合物(9)に変換される。該アルカリ水溶液としては、水酸化ナト

リウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液等が挙げられ、これらは通常2当量以上となる様に添加される。反応時間は約30分～3時間の範囲が適当である。続いて、化合物(9)をグリニャール試薬(10)と反応させることにより、化合物(1e)を得ることができる。反応に用いる不活性溶媒としては、前記化合物(5)とグリニャール試薬との反応におけるものと同様のものが採用される。尚、グリニャール試薬(10)の使用量は3～5当量とするのがよく、反応は0℃～溶媒の沸点付近の温度にて約30分～3時間を要して行われる。

【0011】上記各反応工程式に示した各工程における目的化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。該手段としては例えば吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。尚、本発明化合物の一部には光学異性体が存在するものがあり、本発明は当然それらを包含する。上記光学異性体は、慣用の分割法、例えば光学分割剤を使用する方法等で分離することができる。更に、本発明化合物はこれに常法に従い適当な酸性化合物を付加反応させることにより、容易に医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、該酸付加塩は遊離形態の本発明化合物と同様の薬理活性を有しており、本発明はかかる酸付加塩をも包含する。上記酸付加塩を形成し得る酸性化合物としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸及びマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸を例示できる。

#### 【0012】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

【0013】【実施例1】1-(3-クロロフェニル)-4-(N,N-ジメチルアミノ)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造

(工程1) 1-(3-クロロフェニル)-4-(ヒドロキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン20gをクロロホルム150mlに溶解し、DMF20mlを加えて0℃に冷却し、オキシ塩化リン22.5mlを滴下した。その後、この混合液を1晩加熱還流した。反応混合液を放冷し、氷の中に注ぎ込み、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を集めて水洗いし、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣の粗結晶をn-ヘキサンで洗浄して4-クロロ-1-(3-クロロフェニル)-3-ホルミル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンを18g得た。

融点: 145～147℃

<sup>1</sup>H-NMR 7.15-7.61(5H, m), 8.51-8.62(2H, m), 10.50(1H, s) [CDCl<sub>3</sub>]

(工程2) 工程1で得られた化合物15.0g(46.7mmol)をメタノール30ml及びジクロロメタン30mlに溶かし、50%ジメチルアミン水溶液10.6gを加え、室温で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水20mlを加え、酢酸エチルで抽出した(100ml×3回)。酢酸エチル層を集めて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をn-ヘキサンで洗浄して1-(3-クロロフェニル)-4-(N,N-ジメチルアミノ)-3-ホルミル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン13.6g(41.3mmol)を得た。

融点: 150～153℃

<sup>1</sup>H-NMR 3.29(6H, s), 7.14-7.51(5H, m), 8.31(1H, d, J=7.8), 8.42(1H, d, J=4.4), 10.28(1H, s) [CDCl<sub>3</sub>]

(工程3) 工程2で得られた化合物2.5g(7.6mmol)を無水THF30mlに溶解し、アルゴン気流下0℃で攪拌し、そこに3N臭化メチルマグネシウムジエチルエーテル溶液3.0mlを加えた。室温で30分攪拌した後、水20mlを加え、次いでクエン酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した(50ml×3回)。酢酸エチル層を集めて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をn-ヘキサンで洗浄して目的化合物1.5g(4.4mmol)を得た。得られた化合物の構造及び物性(<sup>1</sup>H-NMR及び融点)を第1表に記載する。

【実施例2～26】実施例1と同様にして、本発明の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性(<sup>1</sup>H-NMR及び融点)を第1表に併記する。

【0014】【実施例27】1-(3-クロロフェニル)-4-(N,N-ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシメチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造

1-(3-クロロフェニル)-4-(N,N-ジメチルアミノ)-3-ホルミル-1,8-ナフチリジン-2

(1H)-オン(実施例1の工程1～2で得られた化合物)1.0g(3.0mmol)をジクロロメタン5ml及びエタノール5mlに溶解し、室温で攪拌しながら水酸化硼素ナトリウム150mg(2.0mmol)を加えた。室温で30分攪拌した後、水10mlを加え、更にクエン酸を加えて中和し、ジクロロメタンで抽出した(30ml×3回)。ジクロロメタン層を集めて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液・・・酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)で精製して目的化合物0.75gを得た。得られた化合物の構造及び物性(<sup>1</sup>H-NMR及び融点)を第1表に記載する。

【実施例28～39】実施例27と同様にして、本発明

の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性 ( $^1\text{H-NMR}$ 及び融点)を第1表に併記する。

【0015】〔実施例40〕1-(3-クロロフェニル)-4-(N,N-ジメチルアミノ)-3-エチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造

実施例1で得られた化合物300mg(0.87mmol)をトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、トリエチルシラン0.5mlを室温に加え、室温で30分攪拌した。反応終了後、トリフルオロ酢酸を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液・・・酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)で精製し、目的化合物240mg(0.73mmol)を得た。得られた化合物の構造及び物性 ( $^1\text{H-NMR}$ 及び融点)を第1表に記載する。

〔実施例41~62〕実施例40と同様にして、本発明の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性 ( $^1\text{H-NMR}$ 及び融点)を第1表に併記する。

〔実施例63〕3-メチル-4-(N-メチルアミノ)-1-(n-プロピル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造

適当な原料化合物を用い、実施例1と同様にして3-ヒドロキシメチル-4-(N-メチルアミノ)-1-(n-プロピル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンを製造した。次に、これを用いて実施例40と同様にして目的化合物を得た。得られた化合物の構造及び物性 ( $^1\text{H-NMR}$ 及び融点)を第1表に記載する。

【0016】〔実施例64〕4-ヒドロキシ-3-(1-イミノプロピル)-1-(n-プロピル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造

(工程1) 4-ヒドロキシ-1-(n-プロピル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン10gをクロロホルム100mlに溶解し、DMF14mlを加えて-10℃に冷却し、オキシ塩化リン15mlを滴下した。その後、室温で2時間攪拌し、更に70℃で1晩攪拌した。反応混合物に水50mlを加えてジクロロメタンで抽出し(100ml×3回)、ジクロロメタン層を集めて減圧濃縮した。残渣の粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して4-クロロ-3-ホルミル-1-(n-プロピル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンを11g得た。

融点: 70~72℃

$^1\text{H-NMR}$  1.03(3H, t, J=7.4), 1.65-1.90(2H, m), 4.49(2H, t, J=7.4), 7.33(1H, dd, J=4.4, 7.9), 8.54(1H, d, J=7.9), 8.74(1H, d, J=4.4), 10.54(1H, s)

[CDCl<sub>3</sub>]

(工程2) 工程1で得られた化合物10gをエタノール100mlに溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩10gを加え、室温で40分攪拌した。反応混液を0℃に冷却し、析出した結晶を濾取して4-クロロ-1-(n-プロピル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン-3-カルバルデヒドオキシム7.5gを得た。

融点: 186~188℃

$^1\text{H-NMR}$  0.93(3H, t, J=7.4), 1.57-1.75(2H, m), 4.34(2H, t, J=7.7), 7.47(1H, dd, J=4.7, 8.2), 8.24(1H, s), 8.43(1H, d, J=8.2), 8.74(1H, d, J=4.7), 11.92(1H, s) [CDCl<sub>3</sub>]

(工程3) 工程2で得られた化合物3.0gをTHF50mlに溶解し、オキシ塩化リン5.0gを0℃で滴下した。室温で1時間攪拌した後、水100mlを加え、析出した結晶を濾取して4-クロロ-3-シアノ-1-(n-プロピル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン2.3gを得た。

融点: 131~132℃

$^1\text{H-NMR}$  1.01(3H, t, J=7.5), 1.69-1.85(2H, m), 4.49(2H, t, J=7.8), 7.40(1H, dd, J=4.6, 8.6), 8.38(1H, d, J=8.6), 8.80(1H, d, J=4.6) [CDCl<sub>3</sub>]

(工程4) 工程3で得られた化合物2.0g(8.1mmol)をエタノール25mlに溶解し、そこへ水酸化ナトリウム1.3g(33mmol)を水10mlに溶かした水溶液を加え、80℃で10分間攪拌した。反応終了後、エタノールを減圧留去し、残渣に水20mlを加え、3N塩酸を加えて酸性にした。析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、80℃で1時間減圧乾燥して3-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(n-プロピル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン1.77g(7.7mmol)を得た。

融点: 228~230℃

$^1\text{H-NMR}$  0.97(3H, t, J=7.9), 1.66-1.74(2H, m), 4.33(2H, t, J=7.9), 4.89(1H, brs), 7.43(1H, dd, J=4.9, 7.9), 8.52(1H, d, J=7.9), 8.81(1H, d, J=4.9) [DMSO-d<sub>6</sub>]

(工程5) 工程4で得られた化合物1.0g(4.4mmol)を無水THF20mlに溶解し、アルゴン気流下0℃に冷却し、3N臭化エチルマグネシウムジエチルエーテル溶液3.7ml(約2.5当量)を滴下した。室温で1時間攪拌した後、水10mlを加え、次いでクエン酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した(50ml×2回)。酢酸エチル層を集めて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得

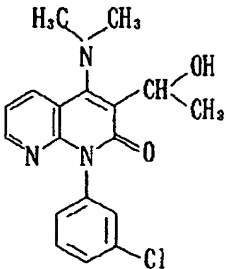
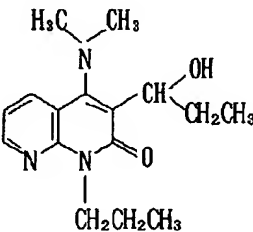
られた粗結晶をn-ヘキサンで洗浄して目的化合物0.88g (3.4mmol)を得た。得られた化合物の構造及び物性 ( $^1\text{H-NMR}$ 及び融点)を第1表に記載する。

【0017】〔実施例65～72〕実施例64と同様に

して、本発明の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性 ( $^1\text{H-NMR}$ 及び融点)を第1表に併記する。

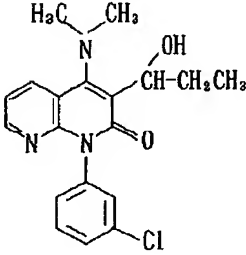
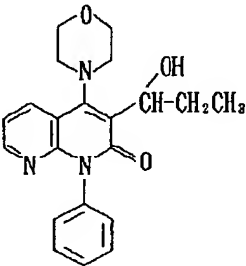
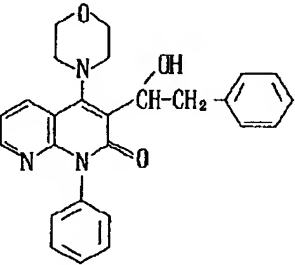
【表1】

第 1 表

NO.	構 造	融 点 ( $^{\circ}\text{C}$ )	$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$ : ppm, 内部基準:TMS)
1		161 5 164	1.68(3H, d, J=6.7) 3.09(6H, s) 4.94(1H, d, J=11.6) 5.09-5.20(1H, m) 7.18-7.58(5H, m) 8.19(1H, d, J=7.9) 8.42(1H, d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>
2		113 5 115	1.02(3H, t, J=7.4) 1.04(3H, t, J=7.4) 1.71-1.86(3H, m) 2.01-2.19(1H, m) 3.01(6H, s) 4.40-4.51(2H, m) 4.72-4.85(1H, m) 5.10(1H, d, J=11.4) 7.18(1H, dd, J=4.6, 7.9) 8.12(1H, d, J=7.9) 8.56(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>

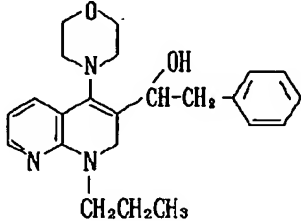
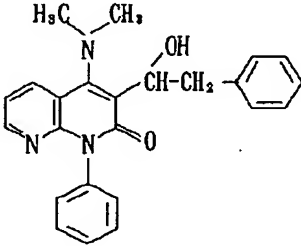
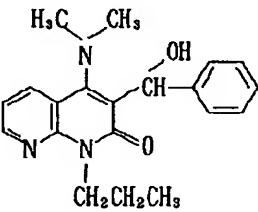
【表2】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm, 内部基準:TMS)
3		111 ) 113	1.06(3H, t, J=7.4) 1.75-1.89(1H, m) 2.03-2.20(1H, m) 3.09(6H, s) 4.68(1H, d, J=11.6) 4.73-4.87(1H, m) 7.15-7.55(5H, m) 8.17(1H, d, J=7.9) 8.41(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>
4		238 ) 239	1.09(3H, t, J=7.4) 1.60-1.90(1H, m) 2.10-2.30(1H, m) 3.25-3.43(4H, m) 3.91-3.94(4H, m) 4.95-5.00(1H, m) 7.20-7.40(3H, m) 7.50-7.70(3H, m) 8.36(1H, d, J=7.9) 8.44(1H, d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>
5		224 ) 225	2.70-3.20(2H, m) 3.30-3.45(2H, m) 3.70-3.90(4H, m) 5.30-5.40(1H, m) 7.10-7.75(11H, m) 8.22(1H, d, J=7.9) 8.44(1H, d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>

【表3】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ : ppm 内部基準: TMS)
6		112 5 113	1. 06(3H, t, J=7.4) 2. 25-3.15(2H, m) 3. 30-3.40(2H, m) 3. 60-3.85(4H, m) 4. 50-4.65(2H, m) 5. 25-5.35(1H, m) 7. 05-7.30(6H, m) 8. 15(1H, d, J=7.9) 8. 60(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>
7		237 5 238	2. 80(6H, s) 3. 20-3.50(2H, m) 5. 10-5.20(1H, m) 7. 10-7.75(11H, m) 8. 04(1H, d, J=7.9) 8. 41(1H, d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>
8		125 5 126	0. 96(3H, t, J=7.4) 1. 65-1.80(2H, m) 3. 02(6H, s) 4. 33-4.51(2H, m) 5. 83(1H, d, J=11.5) 6. 08(1H, d, J=11.5) 7. 17-7.48(6H, m) 8. 15(1H, d, J=7.9) 8. 59(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>

【表 4】

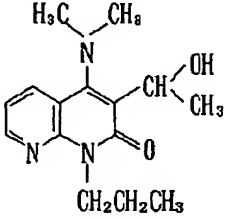
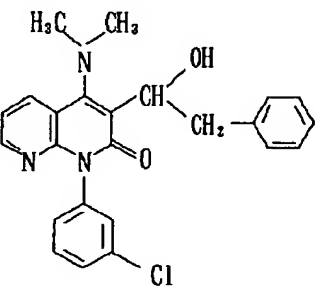
第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm 内部基準:TMS)
9		243 S 245	3.10(6H, s) 5.49(1H, d, J=11.5) 6.11(1H, d, J=11.5) 7.13-7.50(10H, m) 8.20(1H, d, J=7.9) 8.44(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>
10		208 S 210	1.03(3H, t, J=7.4) 1.71-1.97(2H, m) 3.16(3H, d, J=5.8) 3.88(1H, brs) 5.08-5.17(1H, m) 5.47-5.60(1H, brs) 7.10-7.51(5H, m) 8.20(1H, d, J=8.0) 8.39(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>
11		195 S 197	1.09(3H, t, J=7.4) 1.71-1.90(1H, m) 2.05-2.21(1H, m) 3.23-3.45(4H, m) 3.91-3.98(4H, m) 4.61(1H, d, J=11.7) 4.91-5.03(1H, m) 7.15-7.55(5H, m) 8.37(1H, d, J=7.9) 8.44(1H, d, J=4.8) CDCl <sub>3</sub>

【表5】

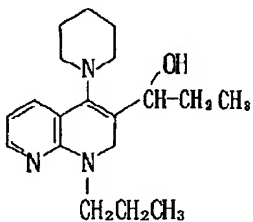
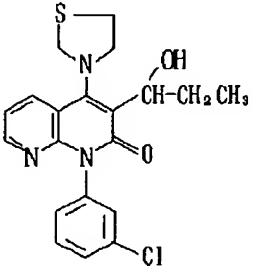


第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ: ppm, 内部基準: TMS)
12		75 5 77	1.02(3H, t, J=7.4) 1.64(3H, d, J=6.7) 1.69-1.85(2H, m) 3.01(6H, s) 4.41-4.52(2H, m) 5.07-5.17(1H, m) 5.38(1H, d, J=11.4) 7.17(1H, dd, J=4.5, 7.9) 8.14(1H, d, J=7.9) 8.56(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>
13		155 5 158	2.80(6H, s) 3.25-3.41(2H, m) 4.95-5.18(2H, m) 7.11-7.58(10H, m) 8.04(1H, d, J=7.9) 8.41(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>

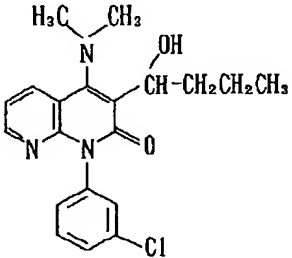
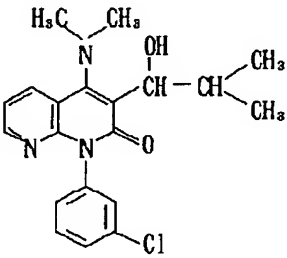
【表6】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm, 内部基準:TMS)
14		136 5 137	1.01(3H, t, J=7.4) 1.06(3H, t, J=7.4) 1.65-1.80(10H, m) 3.10-3.32(4H, m) 4.42-4.49(2H, m) 4.87-4.90(1H, m) 5.14(1H, d, J=11.4) 7.18(1H, dd, J=4.4, 7.9) 8.27(1H, d, J=7.9) 8.56(1H, d, J=4.4) CDCl <sub>3</sub>
15		199 5 201	1.07(3H, t, J=7.4) 1.70-1.85(1H, m) 2.05-2.21(1H, m) 3.22(2H, t, J=5.9) 3.63-3.75(2H, m) 4.49(1H, d, J=8.4) 4.56(1H, d, J=8.4) 4.65(1H, brs) 4.80-4.95(1H, m) 7.15-7.63(5H, m) 8.29(1H, d, J=7.9) 8.45(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>

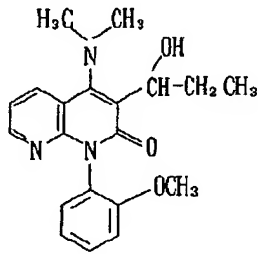
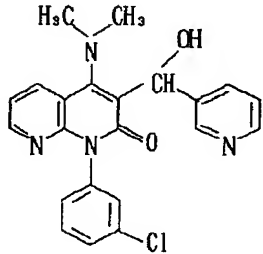
【表7】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm 内部基準:TMS)
16		133 ) 135	0.98(3H, t, J=7.1) 1.35-1.75(3H, m) 2.07-2.21(1H, m) 3.09(6H, s) 4.68(1H, d, J=11.5) 4.85-4.95(1H, m) 7.15-7.53(5H, m) 8.17(1H, d, J=8.1) 8.41(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>
17		149 ) 151	0.79(3H, d, J=6.7) 1.14(3H, d, J=6.7) 2.25-2.37(1H, m) 3.10(6H, s) 4.40-4.60(2H, m) 7.10-7.52(5H, m) 8.14(1H, d, J=7.9) 8.41(1H, d, J=4.8) CDCl <sub>3</sub>

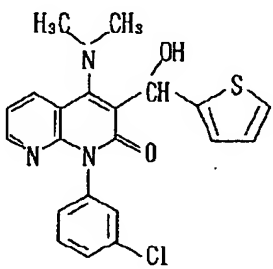
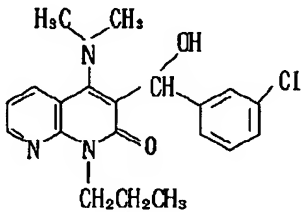
【表 8】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm, 内部基準:TMS)
18		155 5 157	1.02(1.5H, t, J=7.4) 1.04(1.5H, t, J=7.4) 1.76-2.15(2H, m) 3.08(3H, s) 3.09((3H, s) 3.71(1.5H, s) 3.74(1.5H, s) 4.75-4.95(2H, m) 7.09-7.53(5H, m) 8.15(1H, d, J=8.0) 8.41(1H, d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>
19		187 5 189	3.14(6H, s) 5.55(1H, d, J=11.4) 6.15(1H, d, J=11.4) 7.10-7.51(6H, m) 7.91(1H, d, J=7.9) 8.21(1H, d, J=7.9) 8.45-8.49(2H, m) 8.60(1H, s) CDCl <sub>3</sub>

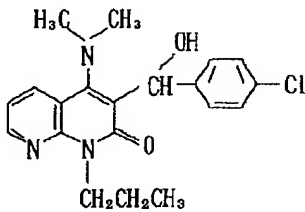
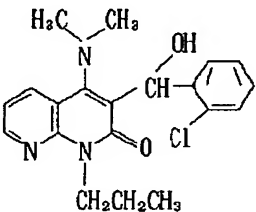
【表9】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ : ppm, 内部基準:TMS)
20		200 s 202	3.12(6H, s) 5.87(1H, d, J=11.3) 6.27(1H, d, J=11.3) 6.92(1H, dd, J=3.6, 5.1) 6.99-7.01(1H, m) 7.15-7.52(6H, m) 8.19(1H, d, J=7.9) 8.45(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>
21		94.5 s 95.5	0.97(3H, t, J=7.4) 1.66-1.77(2H, m) 3.04(6H, s) 4.39-4.49(2H, m) 5.83(1H, d, J=11.4) 6.05(1H, d, J=11.4) 7.21-7.33(4H, m) 7.42(1H, s) 8.16(1H, d, J=7.9) 8.61(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>

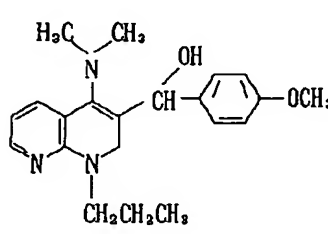
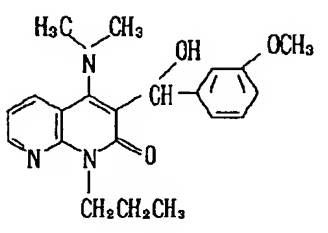
【表10】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm 内部基準:TMS)
22		98 5 100.5	0.96(3H, t, J=7.4) 1.73(2H, q, J=7.4) 3.02(6H, s) 4.43(2H, t, J=7.4) 5.82(1H, d, J=11.4) 6.04(1H, d, J=11.4) 7.19-7.28(3H, m) 7.38(2H, d, J=7.9) 8.16(1H, d, J=7.9) 8.60(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>
23		130 5 131	1.01(3H, t, J=7.4) 1.79(2H, q, J=7.4) 2.95(6H, s) 4.47-4.53(2H, m) 6.17(1H, d, J=10.9) 6.28(1H, d, J=10.9) 7.17-7.21(3H, m) 7.37-7.40(1H, m) 7.46-7.50(1H, m) 8.11(1H, d, J=7.9) 8.60(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>

【表 1 1】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm, 内部基準: TMS)
24		61 } 62.5	0.98(3H, t, J=7.4) 1.74(2H, q, J=7.4) 3.01(6H, s) 3.78(3H, s) 4.38-4.48(2H, m) 5.84(1H, d, J=11.4) 6.03(1H, d, J=11.4) 6.84(2H, d, J=8.4) 7.20(1H, dd, J=5.0, 7.9) 7.36(2H, d, J=8.4) 8.15(1H, d, J=7.9) 8.59(1H, d, J=5.0) CDCl <sub>3</sub>
25		91.5 } 92.5	0.96(3H, t, J=7.4) 1.72(2H, q, J=7.4) 3.03(6H, s) 3.78(3H, s) 4.43(2H, t, J=7.4) 5.81(1H, d, J=11.4) 6.05(1H, d, J=11.4) 6.77(1H, dd, J=2.5, 8.4) 6.97(1H, d, J=7.4) 7.05(1H, s) 7.18-7.24(2H, m) 8.16(1H, d, J=7.9) 8.59(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>

【表12】

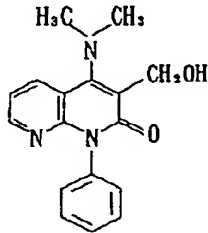
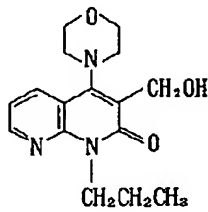
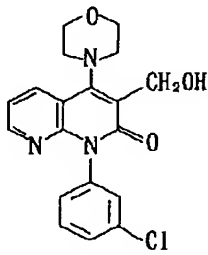
第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm, 内部基準:TMS)
26		129 5 130	1.00(3H, t, J=7.4) 1.78(2H, q, J=7.4) 2.94(6H, s) 3.89(3H, s) 4.46-4.51(2H, m) 6.09(1H, d, J=10.9) 6.30(1H, d, J=10.9) 6.85-6.91(2H, m) 7.15-7.27(2H, m) 7.41(1H, d, J=7.9) 8.10(1H, d, J=7.9) 8.57(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>
27		178 5 180	3.15(6H, s) 3.73(1H, brs) 4.74(1H, d, J=5.1) 7.13-7.55(5H, m) 8.20(1H, d, J=7.9) 8.40(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>
28		>250 Decomp	3.30-3.40(4H, m) 3.90-4.00(4H, m) 4.68(2H, d, J=4.7) 5.05(1H, t, J=4.7) 7.20-7.62(6H, m) 8.40-8.50(2H, m) DMSO-d <sub>6</sub>

【表13】

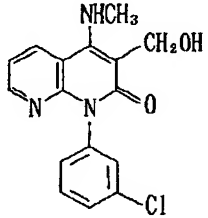
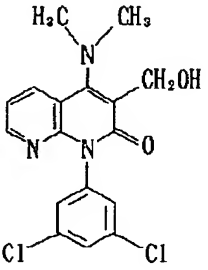
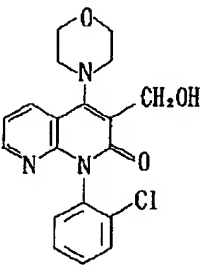


第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm, 内部基準:TMS)
29		230 5 231	3.14(6H, s) 3.88(1H, t, J=5.7) 4.75(2H, d, J=5.7) 7.18(1H, dd, J=4.7, 7.9) 7.20-7.30(2H, m) 7.50-7.65(3H, m) 8.20(1H, d, J=7.9) 8.41(1H, d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>
30		125 5 126	1.02(3H, t, J=7.9) 1.70-1.81(2H, m) 3.30-3.33(4H, m) 3.83-3.92(5H, m) 4.47(2H, t, J=7.9) 4.80(2H, d, J=6.9) 7.20(1H, dd, J=5.0, 7.9) 8.30(1H, d, J=7.9) 8.59(1H, d, J=5.0) CDCl <sub>3</sub>
31		193 5 196	3.37-3.43(4H, m) 3.41(1H, brs) 3.91-3.98(4H, m) 4.81(2H, d, J=6.7) 7.16-7.56(5H, m) 8.32(1H, d, J=7.9) 8.44(1H, d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>

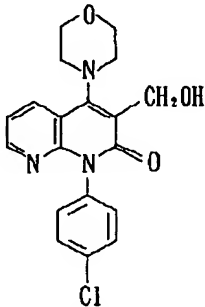
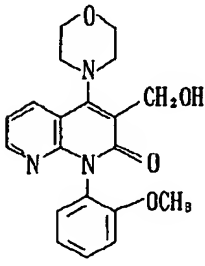
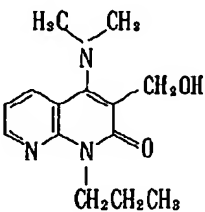
【表14】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ: ppm, 内部基準:TMS)
32		243 ) 246	3.06(1H, t, J=6.7) 3.33(3H, d, J=5.4) 4.83(2H, d, J=6.7) 5.08(1H, brs) 7.11-7.52(5H, m) 8.08(1H, d, J=7.9) 8.42(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>
33		180 ) 183	3.15(6H, s) 3.59(1H, t, J=6.4) 4.74(2H, d, J=6.4) 7.19-7.23(3H, m) 7.47(1H, s) 8.20(1H, d, J=8.2) 8.41(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>
34		233 ) 235	3.42-3.45(4H, m) 3.53(1H, brs) 3.93-3.96(4H, m) 4.82(2H, s) 7.22(1H, dd, J=4.8, 8.1) 7.31-7.65(4H, m) 8.32(1H, d, J=8.1) 8.43(1H, d, J=4.8) CDCl <sub>3</sub>

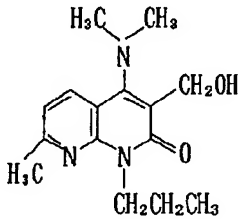
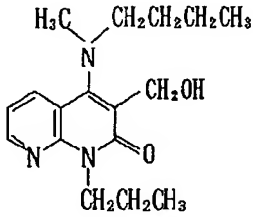
【表15】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm, 内部基準:TMS)
35		210 ∧ 213	3.39-3.42(4H, m) 3.57(1H, brs) 3.92-3.96(4H, m) 4.81(2H, d, J=6.8) 7.19-7.25(3H, m) 7.53(2H, d, J=6.8) 8.33(1H, d, J=8.1) 8.44(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>
36		218 ∧ 220	3.39-3.42(4H, m) 3.72(3H, s) 3.74(1H, brs) 4.82(2H, s) 7.10-7.51(5H, m) 8.31(1H, d, J=7.9) 8.43(1H, d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>
37		57 ∧ 59	1.02(3H, t, J=7.4) 1.65-1.83(2H, m) 3.06(6H, s) 4.05(1H, brs) 4.46(2H, t, J=7.8) 4.73(2H, d, J=5.9) 7.17(1H, dd, J=4.6, 7.9) 8.16(1H, d, J=7.9) 8.56(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>

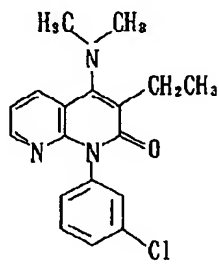
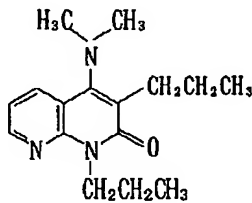
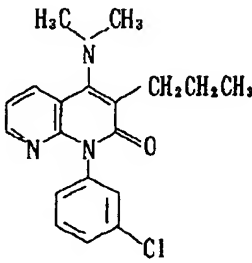
【表16】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm, 内部基準:TMS)
38		95 5 96	1.00(3H, t, J=7.3) 1.71-1.82(2H, m) 2.61(3H, s) 3.04(6H, s) 4.15(1H, t, J=6.6) 4.46(2H, t, J=7.9) 4.72(2H, d, J=6.6) 7.15(1H, d, J=7.9) 8.02(1H, d, J=7.9) CDCl <sub>3</sub>
39		oil	0.89(3H, t, J=7.4) 1.02(3H, t, J=7.4) 1.23-1.38(2H, m) 1.53-1.64(2H, m) 1.78(2H, q, J=7.4) 2.99(3H, s) 3.22(2H, t, J=7.4) 4.17(1H, br) 4.44-4.50(2H, m) 4.71(2H, s) 7.18(1H, dd, J=4.5, 7.9) 8.17(1H, d, J=7.9) 8.57(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>

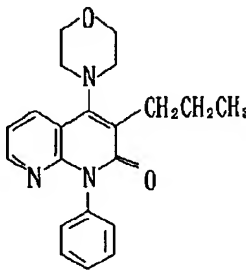
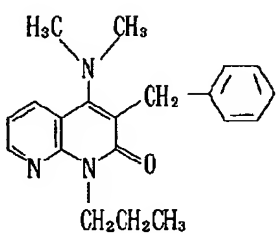
【表17】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ: ppm, 内部基準: TMS)
40		122 5 124	1.24(3H, t, J=7.4) 2.74(2H, q, J=7.4) 3.04(6H, s) 7.11-7.52(5H, m) 8.17(1H, d, J=7.9) 8.36(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>
41		67 5 69	1.01(3H, t, J=7.4) 1.03(3H, t, J=7.4) 1.51-1.69(2H, m) 1.72-1.85(2H, m) 2.61-2.71(2H, m) 2.96(6H, m) 4.40-4.50(2H, m) 7.12(1H, dd, J=4.8, 7.9) 8.11(1H, d, J=7.9) 8.50(1H, d, J=4.8) CDCl <sub>3</sub>
42		123 5 125	1.03(3H, t, J=7.3) 1.53-1.70(2H, m) 2.68(2H, t, J=8.2) 3.04(6H, s) 7.11-7.51(5H, m) 8.16(1H, d, J=7.8) 8.35(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>

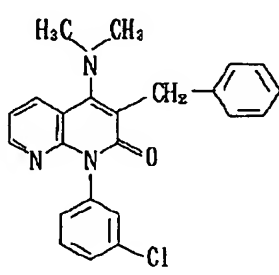
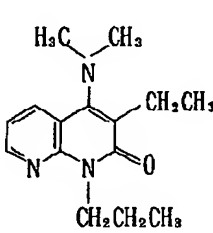
【表18】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ : ppm, 内部基準: TMS)
43		227	1.05(3H, t, J=7.4) 1.64(2H, q, J=7.4) 2.72-2.78(2H, m) 3.29(4H, br) 3.94(4H, t, J=4.5) 7.15(1H, dd, J=5.0, 7.9) 7.24-7.28(2H, m) 7.43-7.58(3H, m) 8.34(1H, d, J=7.9) 8.38(1H, d, J=5.0) CDCl <sub>3</sub>
44		69.5 5 70	1.00(3H, t, J=7.4) 1.76(2H, q, J=7.4) 2.87(6H, s) 4.15(2H, s) 4.45-4.50(2H, m) 7.11-7.24(6H, m) 8.08(1H, d, J=7.9) 8.53(1H, d, J=5.0) CDCl <sub>3</sub>

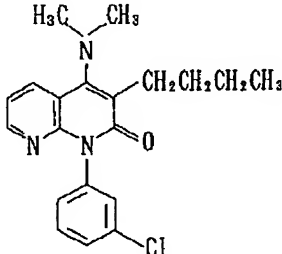
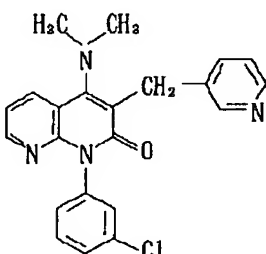
【表19】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ: ppm, 内部基準: TMS)
45		211.5 5 213	2.93(6H, s) 4.16(2H, s) 7.13-7.30(8H, m) 7.41-7.50(2H, m) 8.12(1H, d, J=7.9) 8.39(1H, d, J=5.0) CDCl <sub>3</sub>
46		65 5 67	1.01(3H, t, J=7.4) 1.22(3H, t, J=7.4) 1.68-1.83(2H, m) 2.73(2H, q, J=7.4) 2.97(6H, s) 4.46(2H, t, J=7.7) 7.12(1H, dd, J=4.6, 7.9) 8.13(1H, d, J=7.9) 8.50(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>

【表20】

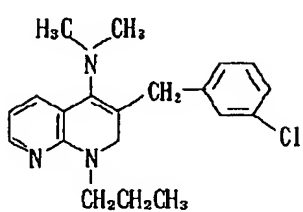
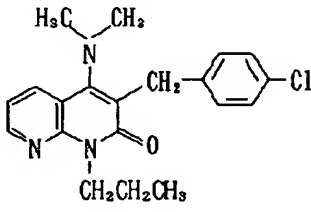
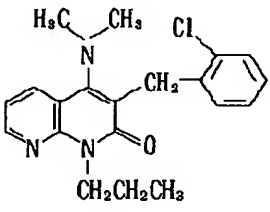
第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm, 内部基準:TMS)
47		126 5 128	0.96(3H, t, J=7.4) 1.45(2H, q, J=7.4) 1.54-1.62(2H, m) 2.67-2.73(2H, m) 3.04((6H, s) 7.12-7.20(2H, m) 7.28-7.29(1H, m) 7.37-7.51(2H, m) 8.16(1H, d, J=7.9) 8.36(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>
48		191.5 5 193	2.98(6H, s) 4.14(2H, s) 7.15-7.20(3H, m) 7.25-7.29(1H, m) 7.36-7.51(2H, m) 7.62(1H, d, J=7.9) 8.13(1H, d, J=7.9) 8.38-8.42(2H, m) 8.54(1H, s) CDCl <sub>3</sub>

【表 2 1】

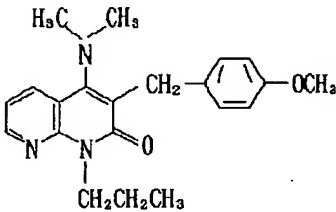
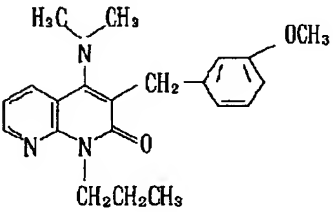


第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ : ppm 内部基準: TMS)
49		84.5 86	1.00(3H, t, J=7.4) 1.76(2H, q, J=7.4) 2.91(6H, s) 4.13(2H, s) 4.47-4.52(2H, m) 7.04-7.29(5H, m) 8.20(1H, d, J=7.9) 8.64(1H, d, J=5.0) CDCl <sub>3</sub>
50		106 107.5	1.00(3H, t, J=7.4) 1.76(2H, q, J=7.4) 2.88(6H, s) 4.10(2H, s) 4.44-4.50(2H, m) 7.12-7.22(5H, m) 8.08(1H, d, J=7.9) 8.55(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>
51		108.5 109.5	1.00(3H, t, J=7.4) 1.78(2H, q, J=7.4) 2.84(6H, s) 4.17(2H, s) 4.46-4.52(2H, m) 6.89-6.92(1H, m) 7.08-7.18(3H, m) 7.35-7.39(1H, m) 8.12(1H, d, J=7.9) 8.56(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>

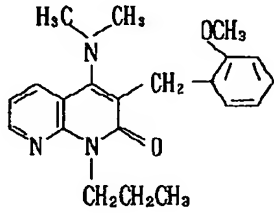
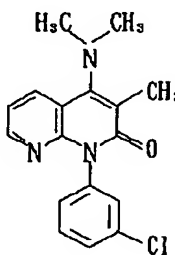
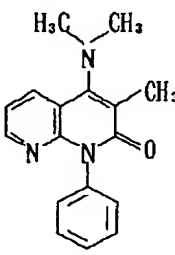
【表22】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm 内部基準:TMS)
52		74 5 75.5	1.00(3H, t, J=7.4) 1.76(2H, q, J=7.4) 2.88(6H, s) 3.75(3H, s) 4.08(2H, s) 4.44-4.50(2H, m) 6.78(2H, d, J=8.9) 7.11-7.15(3H, m) 8.08(1H, d, J=7.9) 8.53(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>
53		62.5 5 64	1.00(3H, t, J=7.4) 1.76(2H, q, J=7.4) 2.88(6H, s) 3.75(3H, s) 4.18(2H, s) 4.45-4.51(2H, m) 6.69(1H, dd, J=2.5, 7.9) 6.76-6.81(2H, m) 7.11-7.18(2H, m) 8.08(1H, d, J=7.9) 8.53(1H, d, J=4.5) CDCl <sub>3</sub>

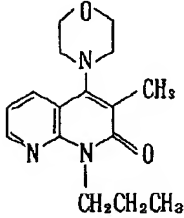
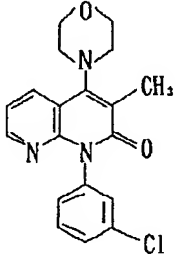
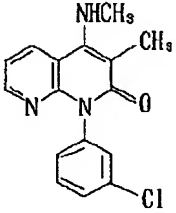
【表 2 3】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ: ppm, 内部基準:TMS)
54		130.5 ) 131.5	0.99(3H t, J=7.4) 1.77(2H q, J=7.4) 2.84(6H s) 3.88(3H s) 4.08(2H s) 4.45-4.51(2H m) 6.75-6.87(3H m) 7.11-7.16(2H m) 8.12(1H d, J=7.9) 8.54(1H d, J=5.0) CDCl <sub>3</sub>
55		167 ) 169	2.25(3H s) 3.05(6H s) 7.12-7.51(5H m) 8.17(1H d, J=7.9) 8.36(1H d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>
56		210 ) 212	2.25(3H s) 3.05(6H s) 7.13(1H dd, J=4.7, 7.9) 7.25-7.35(2H m) 7.45-7.65(3H m) 8.17(1H d, J=7.9) 8.36(1H d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>


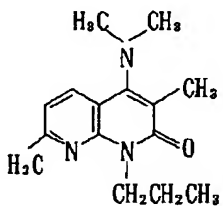
【表 2 4】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ : ppm 内部基準: TMS)
57		97 5 98	1.01(3H, t, J=7.4) 1.69-1.83(2H, m) 2.31(3H, s) 3.10-3.50(4H, brs) 3.90-4.00(4H, m) 4.45-4.51(2H, m) 7.16(1H, dd, J=4.7, 8.0) 8.28(1H, d, J=8.0) 8.54(1H, d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>
58		200 5 202	2.33(3H, s) 3.20-3.40(2H, m) 3.85-3.99(2H, m) 7.10-7.56(5H, m) 8.32(1H, d, J=7.9) 8.39(1H, d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>
59		189 5 191	2.24(3H, s) 3.18(3H, s) 4.09(1H, brs) 7.08-7.53(5H, m) 8.09(1H, d, J=7.8) 8.39(1H, d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>

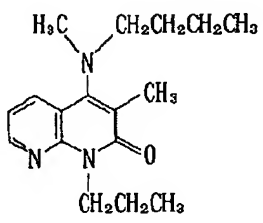

【表25】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ: ppm) 内部基準: TMS)
60		52 5 53	1.01(3H, t, J=7.4) 1.70-1.83(2H, m) 2.23(3H, s) 2.97(6H, s) 4.47(2H, t, J=7.8) 7.13(1H, dd, J=4.7, 7.8) 8.14(1H, d, J=7.8) 8.51(1H, d, J=4.7) CDCl <sub>3</sub>
61		OIL	0.99(3H, t, J=7.4) 1.71-1.83(2H, m) 2.21(3H, s) 2.59(3H, s) 2.95(6H, s) 4.48(2H, t, J=7.8) 6.97(1H, d, J=7.9) 7.99(1H, d, J=7.9) CDCl <sub>3</sub>

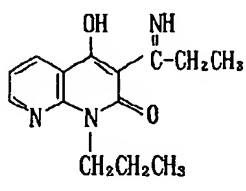
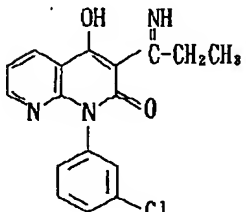
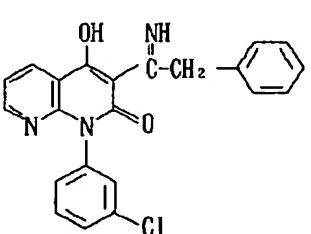
【表 2 6】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ : ppm, 内部基準: TMS)
62		oil	0.89(3H, t, J=7.4) 1.02(3H, t, J=7.4) 1.24-1.38(2H, m) 1.51-1.60(2H, m) 1.77(2H, q, J=7.4) 2.22(3H, s) 2.91(3H, s) 3.15(2H, t, J=7.4) 4.44-4.50(2H, m) 7.13(1H, dd, J=5.0, 7.9) 8.16(1H, d, J=7.9) 8.51(1H, d, J=5.0) CDCl <sub>3</sub>
63		136 5 138	1.00(3H, t, J=7.4) 1.69-1.81(2H, m) 2.23(3H, s) 3.08(3H, s) 3.85(1H, brs) 4.46(2H, t, J=7.6) 7.12(1H, dd, J=4.6, 7.9) 8.06(1H, d, J=7.9) 8.53(1H, d, J=4.6) CDCl <sub>3</sub>

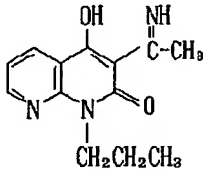
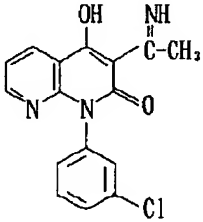
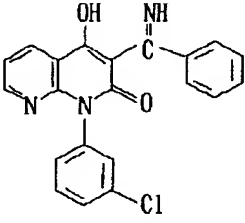
【表27】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ: ppm, 内部基準: TMS)
64		129 5 131	0.91(3H, t, J=7.5) 1.21(3H, t, J=7.3) 1.53-1.70(2H, m) 3.06(2H, q, J=7.8) 4.24(2H, t, J=7.5) 7.18(1H, dd, J=4.7, 7.7) 8.36(1H, d, J=7.7) 8.58(1H, d, J=4.7) 9.65(1H, brs) 12.53(1H, brs) DMSO-d <sub>6</sub>
65		216 5 218	1.19(3H, t, J=7.3) 3.04(2H, q, J=7.3) 7.17-7.53(5H, m) 8.36(1H, d, J=4.4) 8.39(1H, d, J=7.3) 9.72(1H, brs) 12.37(1H, brs) DMSO-d <sub>6</sub>
66		189 5 192	4.62(2H, s) 7.17-7.60(10H, m) 8.35(1H, d, J=4.3) 8.40(1H, d, J=7.3) 9.80(1H, brs) 12.31(1H, brs) DMSO-d <sub>6</sub>

【表28】

第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ : ppm, 内部基準:TMS)
67		191.5 5 193	0.97(3H, t, J=7.4) 1.67(2H, q, J=7.4) 2.71(3H, s) 4.25-4.31(2H, m) 7.25(1H, dd, J=4.5, 7.9) 8.41(1H, d, J=7.9) 8.65(1H, d, J=4.5) 9.80(1H, br) 12.48(1H, br) DMSO-d <sub>6</sub>
68		260 5 262 decomp	2.61(3H, s) 7.10-7.51(5H, m) 8.31-8.42(2H, m) 9.79(1H, brs) 12.32(1H, brs) DMSO-d <sub>6</sub>
69		209 5 211	7.15-7.55(10H, m) 8.32-8.41(2H, m) 9.95(1H, brs) 12.28(1H, brs) DMSO-d <sub>6</sub>

【表 2 9】



第1表 (続き)

NO.	構 造	融 点 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR(δ: ppm, 内部基準:TMS)
70		>300 (decomp.)	2.70(3H, s) 7.24-7.31(3H, m) 7.45-7.59(3H, m) 8.43(1H, d, J=4.5) 8.47(1H, d, J=7.9) 9.87(1H, brs) 12.44(1H, brs) DMSO-d <sub>6</sub>
71		268 270 (decomp.)	7.24-7.31(3H, m) 7.42-7.56(8H, m) 8.40-8.49(2H, m) 9.94(1H, brs) 12.36(1H, brs) DMSO-d <sub>6</sub>
72		265 267 (decomp.)	1.19(3H, t, J=7.4) 3.05(2H, q, J=7.4) 7.16-7.24(3H, m) 7.37-7.51(3H, m) 8.35(1H, d, J=5.0) 8.40(1H, d, J=7.4) 9.71(1H, brs) 12.39(1H, brs) DMSO-d <sub>6</sub>

フロントページの続き

(72)発明者 橋本 謹治  
徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東7番地の  
8  
(72)発明者 杉本 幸雄  
徳島県鳴門市大津町吉永79-1

(72)発明者 萩 彰文  
徳島県板野郡松茂町満穂字満穂開拓96-1  
(72)発明者 上迫 卓司  
徳島県板野郡松茂町広島字南川向51番地の  
6

THIS PAGE BLANK (USPTO)

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成10年(1998)10月20日

【公開番号】特開平7-126268

【公開日】平成7年(1995)5月16日

【年通号数】公開特許公報7-1263

【出願番号】特願平5-272507

【国際特許分類第6版】

C07D 471/04 114

A61K 31/435 ABE

31/44 AAH

31/535 AAG

ABB

【F I】

C07D 471/04 114 A

A61K 31/435 ABE

31/44 AAH

31/535 AAG

ABB

【手続補正書】

【提出日】平成9年4月9日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

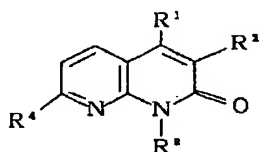
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

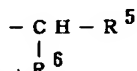
【請求項1】 一般式

【化1】



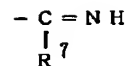
【式中、R<sup>1</sup>はヒドロキシル、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、ピペリジノ基又は3-チアゾリジニル基を、R<sup>2</sup>は基

【化2】



【式中、R<sup>5</sup>は水素原子又はヒドロキシルを、R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキル基、ビリジル基、チエニル基又は置換基として低級アルコキシ基もしくはハロゲン原子の1~2個を有することのあるフェニル基を示す)又は基

【化3】



【式中、R<sup>7</sup>は低級アルキル基、フェニル基又はフェニル低級アルキル基を示す)を、R<sup>3</sup>は低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基もしくはハロゲン原子の1~2個を有することのあるフェニル基を、R<sup>4</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す。)で表される1, 8-ナフチリジン誘導体。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

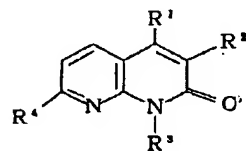
【補正方法】変更

【補正内容】

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明によれば下記一般式(1)で表される1, 8-ナフチリジン誘導体が提供される。

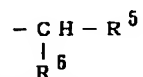
【化4】



(1)

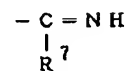
THIS PAGE BLANK (USF10)

〔式中、 $R^1$  はヒドロキシル、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、ピペリジノ基又は 3-チアゾリジニル基を、 $R^2$  は基  
【化 5】



〔式中、 $R^5$  は水素原子又はヒドロキシルを、 $R^6$  は水素原子、低級アルキル基、ピリジル基、チエニル基又は置換基として低級アルコキシ基もしくはハロゲン原子の

1～2個を有することのあるフェニル基を示す) 又は基  
【化 6】



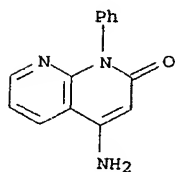
〔式中、 $R^7$  は低級アルキル基、フェニル基又はフェニル低級アルキル基を示す) を、 $R^3$  は低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基もしくはハロゲン原子の 1～2個を有することのあるフェニル基を、 $R^4$  は水素原子又は低級アルキル基を示す。〕

THIS PAGE BLANK (CPIC)

RI

pct/us04/09342

L6 ANSWER 2 OF 7 CAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN  
AN 1995:257052 CAPLUS  
DN 122:105714  
TI A facile synthesis of 5-phenylimidazo[4,5-c][1,8]naphthyridin-4(5H)-one  
AU Kuge, Yukihiro; Kato, Nobuyuki; Sugaya, Toru; Tomioka, Shinji  
CS Sakai Res. Lab., Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd., Osaka, 590, Japan  
SO Synthetic Communications (1994), 24(22), 3289-96  
CODEN: SYNCAV; ISSN: 0039-7911  
PB Dekker  
DT Journal  
LA English  
OS CASREACT 122:105714  
AB 1-Phenyl-3-nitroso-4-amino-1,8-naphthyridin-2(1H)-one was prepared on a  
large scale and was converted to 5-phenylimidazo[4,5-c][1,8]naphthyridin-  
4(5H)-one (KF17625), which exhibits potent antiasthmatic activity.  
IT 160623-94-9P  
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
(preparation of)  
RN 160623-94-9 CAPLUS  
CN 1,8-Naphthyridin-2(1H)-one, 4-amino-1-phenyl- (9CI) (CA INDEX NAME)



THIS PAGE BLANK (1941)